



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGIA
MANUEL VELASCO SUAREZ**

**EVALUACIÓN VOLUMÉTRICA Y DE IMAGEN EN PACIENTES
CONVALECIENTES DE COVID-19 CON TRASTORNO COGNITIVO**

TESIS

**PARA OBTENER EL TITULO DE SUBESPECIALISTA
EN NEURORRADIOLOGÍA**

PRESENTA

Dra. Blanca Karina González Alonso

TUTOR DE TESIS

Dr. Roger Antonio Carrillo Mezo



Ciudad de México, (julio) 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

“Evaluación volumétrica y de imagen en pacientes convalescentes de COVID-19 con trastorno cognitivo”



INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGIA Y
NEUROCIROLOGIA
DIVISION DE ENSEÑANZA

DRA. SONIA ILIANA MEJIA PEREZ

DIRECTORA DE ENSEÑANZA

DR. ROGER ANTONIO CARRILLO MEZO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEURORRADIOLOGÍA

DR. ROGER ANTONIO CARRILLO MEZO

TUTOR DE TESIS



INSTITUTO NACIONAL DE
NEUROLOGÍA Y NEUROCIROGÍA
MANUEL VELASCO SUÁREZ

DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN

Ciudad de México, a 23 mayo 2022
INNN-DI-DIC-161-2022

DR. ÁNGEL ANTONIO ARAUZ GÓNGORA
INVESTIGADOR PRINCIPAL
P R E S E N T E

En seguimiento a su carta recibida el día 22 de mayo del 2022, le notifico a Usted que estamos enterados del **ADENDUM** del subproyecto titulado: "EVALUACIÓN VOLUMÉTRICA Y DE IMAGEN EN PACIENTES CONVALESCIENTES DE COVID-19 CON TRASTORNO COGNITIVO", se agregará al protocolo No. 06/21 titulado: **MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS EN PACIENTES CON COVID-19 TRATADOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS (INER)**", la Dra. Blanca Karina González Alonso, quien participará en dicho protocolo de investigación con fines de titulación.

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo

ATENTAMENTE


DR. GREGORIO AMIN CERVANTES ARRIAGA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA



C.c. -Dr. Francisco Camilo de la Fuente Sandoval .- Director de Investigación
-Expediente

AV. Insurgentes Sur 3877, Col. La Fama, CP. 06709, Alcaldía Tlalcan, Ciudad de México
Tel (55) 5606 3822 www.gob.mx/salud/innn



 **SALUD**
SECRETARÍA DE SALUD

 **INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA**
MANUEL VELASCO SUÁREZ

DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



OFICIO N° CEI/019/21
ASUNTO: Protocolo 6/21

Comité de Ética en Investigación

Ciudad de México, 22 de febrero del 2021

DR. ÁNGEL ANTONIO ARAUZ GÓNGORA

Estimado DR. ARAUZ GÓNGORA
PRESENTE:

En relación a su protocolo de investigación No. 06/21 titulado "MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS EN PACIENTES CON COVID-19 TRATADOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS (INER)" en opinión de nuestros evaluadores, desde la perspectiva Bioética, cumple con los criterios de tener valor social, científico y métodos adecuados para llevarlo a cabo.

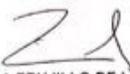
La capacidad del equipo de investigación, así como los medios disponibles son idóneos y la selección de los sujetos participantes es justa y equitativa, responde a las interrogantes científicas incluidas en la investigación, intenta reducir al mínimo los riesgos y maximizar los beneficios sociales y científicos de los resultados.

El procedimiento para obtener el consentimiento informado es el adecuado, cumple con el requisito de confidencialidad de los datos y derecho a la privacidad, ya que no aparecerán datos personales de los pacientes.

En consecuencia, este Comité **APRUEBA** que el proyecto se ejecute en los términos mencionados. Se recuerda al investigador que al llevar a cabo este proyecto contrae una serie de compromisos con respecto al Comité (Anexo y, en caso de requerirlo, tendrá a su disposición el manual del comité).

Quedamos de usted,

ATENTAMENTE


DRA. ZOILA TRUJILLO DE LOS SANTOS
PRESIDENTA DEL COMITÉ DE ÉTICA


M. EN C. ADRIANA OCHOA MORALES
SECRETARIA





Proteccion Civil No. 2277 Col. Ja Bona, Aduana, Tlalpan, 14760 Ciudad de México
Tel: 55 5634 1922 ext 1037 www.gob.mx/salud/iner

“Evaluación volumétrica y de imagen en pacientes convallescentes de COVID-19 con trastorno cognitivo”



INSTITUTO NACIONAL DE
NEUROLOGÍA Y NEUROCIROGÍA
MANUEL VELASCO SUÁREZ

Ciudad de México a 18 de febrero de 2021
INNN-DI-DIC-24-2021
ASUNTO: APROBACIÓN PROTOCOLO 06/21

DR. ÁNGEL ANTONIO ARAUZ GÓNGORA
INVESTIGADOR PRINCIPAL
P R E S E N T E

La presente es para informarle que su protocolo de investigación **No. 06/21** intitulado: **“Manifestaciones Neurológicas en pacientes con COVID-19 tratados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER)”**, ha sido evaluado por el Comité de Investigación y dictaminado el día 16 de febrero del 2021 como:

Aprobado

No obstante, y en caso de que el protocolo de investigación involucre seres humanos, el desarrollo del protocolo queda sujeto a la aprobación por el Comité de Ética en Investigación, así como del Comité de Bioseguridad en caso de así requerirse.

Cabe recordar que, al realizar este protocolo de investigación, adquiere el compromiso ineludible de informar a los Comités y a la Dirección de Investigación semestralmente, los avances de su protocolo, eventos adversos, publicaciones y presentaciones en congresos que este genere, así como la terminación del mismo.

Esta aprobación, tiene vigencia hasta **diciembre del 2021** según manifiesta el cronograma del protocolo. En caso de requerir una prórroga, deberá enviar su solicitud al menos 30 días naturales antes de la fecha de término de vigencia para evitar la suspensión del protocolo.

ATENTAMENTE


DR. GREGORIO AMIN CERVANTES ARRIAGA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

c.c.p. Expediente

ATENTAMENTE

DR. GREGORIO AMIN
JEFE DEL DEPARTAMENTO



CARTA DE AUTENTICIDAD

Ciudad de México, a 27de julio 2022

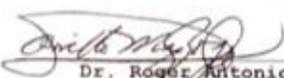
DRA. SONIA ILIANA MEJIA PEREZ
DIRECTORA DE ENSEÑANZA
P R E S E N T E

Los que suscriben manifestamos que el trabajo de tesis: EVALUACIÓN VOLUMÉTRICA Y DE IMAGEN EN PACIENTES CONVALESCIENTES DE COVID-19 CON TRASTORNO COGNITIVO es de autoría propia y es una obra original e inédita; motivo por el cual, en goce de los derechos que me confiere la Ley Federal del Derecho de Autor y conforme a lo estipulado en el artículo 30 de la misma, se otorga licencia de uso de este trabajo al **INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA MANUEL VELASCO SUAREZ**, a través de la Dirección de Enseñanza para que, en caso necesario, se utilice el contenido total o parcial de la obra para realizar actividades o diseñar materiales de educación y fomento a la salud; en el entendido de que éstas acciones, no tendrán fines de lucro. La licencia de uso **NO EXCLUSIVA** que se otorga al **INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA MANUEL VELASCO SUAREZ**, tendrá vigencia de forma indefinida, el cual inicia a partir de la fecha en que se extiende y firma la presente. Asimismo, se releva de toda responsabilidad al **INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA MANUEL VELASCO SUAREZ**, ante cualquier demanda o reclamación que llegará a formular persona alguna, física o moral, que se considere con derecho sobre la obra, asumiendo todas las consecuencias legales y económicas.

MEDICO RESIDENTE


Dra. Blanca Karina González
Alonso

TUTOR DE TESIS


Dr. Rogér Antonio
Carrillo Mezo

CONTENIDO

MARCO TEÓRICO	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
HIPÓTESIS.....	12
a. Hipótesis de trabajo.....	12
b. Hipótesis estadística	12
OBJETIVOS.....	13
a. Objetivo principal.....	13
b. Objetivos secundarios/específicos (opcionales).....	13
JUSTIFICACIÓN	13
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	13
a. Población de estudio.....	14
b. Criterios de selección	14
Variables.....	15
PLAN ESTADÍSTICO	17
a. Descriptivo.....	17
b. Analítico (inferencial)	17
c. Paquetería utilizada.....	18
METODOLOGÍA.....	18
a. Recursos humanos	18
b. Recursos materiales	19
c. Procedimiento de obtención consentimiento informado	19
d. Intervención propuesta.....	20
e. Métodos e instrumentos de recolección de datos.....	20
f. Manejo y procesamiento de datos	20
g. Seguridad y reporte de eventos adversos.....	20
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	20
FINANCIERAS.....	20
CRONOGRAMA.....	20
a. Duración estimada:.....	20

“Evaluación volumétrica y de imagen en pacientes convalescentes de COVID-19 con trastorno cognitivo”

b. Fecha de inicio tentativa:.....	20
c. Fecha de término tentativa:.....	20
PRESENTACIÓN DE RESULTADOS	22
DISCUSIÓN.....	24
CONCLUSIONES.....	25
DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES	26
REFERENCIAS.....	28
ANEXOS.....	29

MARCO TEÓRICO

La enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19), una enfermedad causada por el SARS-CoV-2 (por sus siglas del inglés Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2), es una pandemia viral en curso que se ha propagado por todo el mundo(1–7).

Como miembro de la familia de los coronavirus, el SARS-CoV-2 comparte una identidad de aminoácidos del 77.2%, una identidad de secuencia del 72.8% y una similitud estructural con el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV), con una alta afinidad del dominio de unión al receptor de la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE-2), el SARS-CoV-2 invade las células humanas de la misma manera que el SARS-CoV(5).

El SARS-CoV-2 es principalmente conocido por causar dificultad respiratoria grave, sin embargo, se ha informado de un número creciente de manifestaciones neurológicas(5,8); así mismo, se plantea que el porcentaje de síntomas neurológicos es mayor en aquellos pacientes con un estado respiratorio más severo(2).

Los síntomas neurológicos encontrados en estos pacientes comprenden mareos, cefalea, deterioro de la conciencia(1,2,6,8), alteraciones olfativas y gustativas, así como encefalitis, ictus, microhemorragia, crisis convulsivas, encefalopatía posterior reversible hemorrágica y trombosis venosa cerebral(1,2,5,8).

Diversos estudios plantean que el desarrollo de síntomas neurológicos es secundario a que el SARS-CoV-2 es un virus neurotrópico, es decir, tiene la capacidad de invadir el sistema nervioso central(1–3,8). El neurotropismo del coronavirus puede explicar el porcentaje relativamente alto de afectación neurológica, además, otros mecanismos potenciales para estas manifestaciones podría estar relacionado con el síndrome de tormenta de citoquinas(2) o por compromiso de la barrera hematoencefálica(8).

Cada vez hay más evidencia de que las personas con enfermedad grave por COVID-19 pueden tener síntomas que persisten más allá de la enfermedad inicial, incluso durante la fase subaguda y crónica temprana; el a menudo denominado "COVID largo" o "niebla cerebral" consiste en síntomas psicológicos amplios que incluyen poca energía, problemas para concentrarse, desorientación y dificultad para encontrar las palabras correctas; también se esperan problemas cognitivos en aquellos pacientes que han requerido una estancia prolongada en el hospital o intubación, sin embargo, queda duda si los casos más leves que no requirieron de hospitalización también pueden sufrir déficits cognitivos. Un estudio realizado por Hampshire et al, reportó que las personas que se habían recuperado de COVID-19, exhibieron déficits cognitivos importantes que persisten en la fase de recuperación, al comparar con los controles por edad, género, nivel educativo, ingresos, grupo racial-étnico, trastornos médicos preexistentes, cansancio, depresión y ansiedad. Los déficits observados variaron en escala con la severidad de los síntomas respiratorios, relacionados con la verificación biológica positiva de haber tenido el virus incluso entre los casos más leves(9).

Los síntomas neurológicos y la disfunción cognitiva subclínica secuelar son probablemente el resultado de causas múltiples e interactivas, en particular el daño directo del virus a la corteza y las estructuras subcorticales adyacentes (8).

“Evaluación volumétrica y de imagen en pacientes convalescentes de COVID-19 con trastorno cognitivo”

Los hallazgos más frecuentes por resonancia magnética cerebral en pacientes con COVID-19 han sido los infartos agudos y subagudos(5,7,8,10). Otros hallazgos comunes han incluido leucoencefalopatía, microhemorragias, encefalitis(5,8), realce leptomeníngeo y anomalías de la señal cortical en FLAIR(2,7).

Un estudio realizado por Kandemirli et al en donde se sometió a resonancia magnética de encéfalo a los pacientes con COVID-19 en la unidad de cuidados intensivos, de los cuales la mayoría contaba con soporte mecánico ventilatorio, reportó como hallazgo más común la alteración en la intensidad de señal cortical, seguido por zonas corticales de restricción a la difusión, realce leptomeníngeo y “blooming” cortical; el principal diagnóstico diferencial fue encefalitis infecciosa o autoinmune, convulsiones, hipoglucemia e hipoxia(2).

Otro estudio por Kremer et al de pacientes con COVID-19 que fueron sometidos a resonancia magnética de encéfalo reportó como hallazgos mas frecuentes la anormalidad de señal en el lóbulo temporal medial, lesiones de sustancia blanca multifocales no confluentes, lesiones hemorrágicas y microhemorragias. Las anormalidades de señal del lóbulo temporal medial fue observada en las imágenes ponderadas en FLAIR y difusión, hallazgo frecuente en pacientes con encefalitis infecciosa o encefalitis límbica autoinmune. Otros pacientes mostraron hiperintensidades de sustancia blanca supratentoriales extensas y confluentes. La etiología exacta de estas lesiones permanece incierta, sin embargo, se pueden considerar suposiciones generales, como leucoencefalopatía posthipóxica tardía, encefalopatía metabólica o tóxica y síndrome de encefalopatía posterior reversible(3).

Un estudio realizado por Lu et al demostró que los pacientes diagnosticados con COVID-19 de 3 a 4 meses previos al estudio de RM, tenían volúmenes más altos de sustancia gris bilateral en las cortezas olfativas, el hipocampo, la ínsula, el opérculo rolándico izquierdo, la circunvolución de Heschl izquierda y la circunvolución del cíngulo derecho. Proponen que la neurogénesis y la

“Evaluación volumétrica y de imagen en pacientes convalescentes de COVID-19 con trastorno cognitivo”

hipertrofia causaron un aumento volumétrico y que la remielinización condicionó la restricción a la difusión en estos pacientes(1,11). El aumento de volumen y la disminución de la difusividad pueden reflejar una neuroinflamación persistente más que una neurogénesis y, en lugar de remielinización, el aumento de la anisotropía fraccional (AF) y la disminución de la difusividad media (DM) pueden reflejar una degeneración axonal o microgliosis e inflamación(11).

En un estudio por Newcombe et al realizaron resonancia magnética con DTI (imagen en tensor de difusión por sus siglas en inglés), en pacientes con COVID-19, en donde encontraron anomalías generalizadas en el DTI cuantitativo en comparación con los controles, con aumento de la difusividad media (DM) en las cortezas de las regiones frontales, temporales, parietales, occipitales y de hipocampos, compatible con edema vasogénico; las formaciones reticulares mesencefálica y pontina mostraron reducciones significativas de DM, lo que sugiere edema citotóxico. Por último, los pacientes con COVID-19 tenían una FA significativamente más baja en varios tractos de sustancia blanca. Estos hallazgos sugieren que la DTI cuantitativa puede ser anormal en el tejido cerebral que parece radiológicamente normal y que las anomalías corticales e hipocámpales generalizadas pueden explicar las alteraciones del estado mental observadas en muchos pacientes con esta enfermedad(10).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Con los antecedentes de daño cognitivo en los pacientes convalescentes de la enfermedad por COVID-19 surge la inquietud de conocer si existe pérdida de volumen y daño del parénquima cerebral.

Sabemos que existen cambios por imagen en pacientes que se encuentran cursando con COVID-19 tales como infartos agudos y daños en la sustancia blanca.

“Evaluación volumétrica y de imagen en pacientes convalescentes de COVID-19 con trastorno cognitivo”

En estudios previos se ha demostrado que existen cambios de señal y de volumen en la corteza cerebral de pacientes convalecientes por COVID-19. En este estudio queremos demostrar que si existen los cambios referidos por Lu et al; para ello nos apoyamos en el grupo de pacientes del estudio de Mónica Rodríguez et al, y nos surge el interés de comparar el volumen del parénquima cerebral y el daño de la sustancia blanca entre pacientes sanos y convalecientes por COVID-19 pareados por edad y género mediante hallazgos en la secuencia FLAIR y la volumetría basada en voxel.

HIPÓTESIS

Hipótesis de trabajo

Los pacientes convalecientes de COVID-19 presentan reducción de volumen del parénquima cerebral en sustancia gris y en sustancia blanca, y daño en la sustancia blanca en comparación con sujetos sanos pareados por edad y género.

Hipótesis estadística

I. Nula

Los pacientes convalecientes de COVID-19 no presentan cambios en el volumen del parénquima cerebral ni daño en la sustancia blanca en comparación con sujetos sanos.

II. Alterna

Los pacientes convalecientes de COVID-19 presentan cambios en el volumen del parénquima cerebral y daño en la sustancia blanca en comparación con sujetos sanos.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Determinar la diferencia existente entre el volumen del parénquima cerebral y el daño de sustancia blanca en pacientes convalescentes de COVID-19 y sujetos sanos.

Objetivos secundarios/específicos (opcionales)

- Determinar la diferencia existente entre el volumen de los hipocampos entre pacientes convalescentes de COVID-19 y sujetos sanos.
- Determinar la diferencia existente entre el volumen de la sustancia gris entre pacientes convalescentes de COVID-19 y sujetos sanos.
- Determinar la diferencia existente del daño de la sustancia blanca cerebral entre pacientes convalescentes de COVID-19 y sujetos sanos.

JUSTIFICACIÓN

La enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19), una enfermedad causada por el SARS-CoV-2 (por sus siglas del inglés Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2), es una pandemia viral en curso que se ha propagado por todo el mundo(1–7).

Cada vez hay más evidencia de que las personas con enfermedad grave por COVID-19 pueden tener síntomas que persisten más allá de la enfermedad inicial, incluso durante la fase subaguda y crónica temprana; a menudo se denomina "COVID largo" o "niebla cerebral" y consiste en síntomas psicológicos amplios que incluyen poca energía, problemas para concentrarse, desorientación y dificultad para encontrar las palabras correctas; también se esperan problemas cognitivos en aquellos pacientes que han requerido una estancia prolongada en el hospital o intubación(9).

DISEÑO DEL ESTUDIO

Manipulación por el investigador: observacional

“Evaluación volumétrica y de imagen en pacientes convalescentes de COVID-19 con trastorno cognitivo”

Grupo de comparación: comparativo

Seguimiento: transversal

Evaluación: abierta

Participación del investigador: observacional

Recolección de datos: prolectivo (tomado del protocolo de investigación No. 06/21)

Población de estudio

I. Población blanco:

Pacientes mayores de 18 años convalecientes de tres meses de COVID-19 tomados del estudio de Rodríguez et al (protocolo de investigación No. 06/21)

II. Método de muestreo

No probabilística. Dependiente del del protocolo de investigación No. 06/21.

III. Tamaño de muestra

Por conveniencia. Un total de 63 pacientes pareados en género y edad con sujetos sanos.

Criterios de selección

I. Inclusión

Pacientes mayores de edad convalescentes de COVID-19 convalecientes de tres meses de COVID-19 tomados del estudio de Rodríguez et al (protocolo de investigación No. 06/21)

II. Exclusión

- Pacientes convalecientes de COVID-19 sin trastorno cognitivo.
- Pacientes convalecientes de COVID-19 con trastorno cognitivo no referidos del INER.

III. Eliminación

- Pacientes claustrofóbicos.
- Pacientes con materiales ferromagnéticos o no compatibles con magneto.

Variables

Variable de desenlace (dependiente)				
Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Instrumento y unidad de medición
Volumen subjetivo del parénquima cerebral	Volumen total subjetivo del parénquima cerebral basado en las clasificaciones de atrofia global cortical, Scheltens (lóbulo temporal medial), Koedam (atrofia parietal posterior)	Volumen total subjetivo del parénquima cerebral basado en las clasificaciones de atrofia global cortical, Scheltens (lóbulo temporal medial), Koedam (atrofia parietal posterior)	Cualitativa Ordinal	T1 volumétrico Leve, moderado, severo
Volumen del parénquima cerebral	Volumen total del parénquima cerebral medido por voxel	Volumen total del parénquima cerebral medido por voxel	Cuantitativa Ordinal	T1 volumétrico mm ³
Glios/dañó de sustancia blanca	Proliferación de células de la glía dentro del parénquima cerebral, similar a la fibrosis en el resto de los tejidos del organismo, es decir,	Proliferación de células de la glía dentro del parénquima cerebral, similar a la fibrosis en el resto de los tejidos del organismo, es decir,	Cuantitativa Ordinal	FLAIR Leve, moderada, severa

“Evaluación volumétrica y de imagen en pacientes convalescentes de COVID-19 con trastorno cognitivo”

	de carácter cicatricial.	de carácter cicatricial.		
Infarto isquémico	Lesión del parénquima cerebral causado por interrupción del flujo sanguíneo cerebral	Lesión del parénquima cerebral causado por interrupción del flujo sanguíneo cerebral	Categórica Nominal	DWI y FLAIR Si, No
Hiperintensidad en cíngulo	Aumento de señal en las imágenes ponderadas a T2 de cíngulo	Aumento de señal en las imágenes ponderadas a T2 de cíngulo	Categórica Nominal	DWI y FLAIR Si, No
Hiperintensidad en hipocampo	Aumento de señal en las imágenes ponderadas a T2 de hipocampo	Aumento de señal en las imágenes ponderadas a T2 de hipocampo	Categórica Nominal	DWI y FLAIR Si, No
Principales variables independientes, covariables y confusoras				
Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Instrumento y unidad de medición
Edad	Tiempo que ha vivido una persona.	Cantidad de años vividos registrado en el expediente clínico.	Cuantitativa Discreta	Recolección de información de la historia clínica. Años.
Sexo	Condición biológica que distingue a las personas en hombres y mujeres.	Condición biológica que distingue a las personas en hombres y mujeres.	Categórica Nominal	Recolección de información de la historia clínica 1. Hombre 2. Mujer
COVID-19	Síndrome respiratorio viral agudo grave causado por el virus SARS-COV 2, lo que	Síndrome respiratorio viral agudo grave causado por el virus SARS-COV 2, lo que	Categórica Nominal	Si, No

“Evaluación volumétrica y de imagen en pacientes convalescentes de COVID-19 con trastorno cognitivo”

	resulta en una infección predominantemente respiratoria con neumonía viral y afectación multiorgánica.	resulta en una infección predominantemente respiratoria con neumonía viral y afectación multiorgánica.		
Intubación orotraqueal	Procedimiento mediante el cual, a través de una laringoscopia indirecta, se coloca un tubo en la vía aérea para asegurar en el paciente la posibilidad de ventilación asistida o a través de ventilación mecánica.	Procedimiento mediante el cual, a través de una laringoscopia indirecta, se coloca un tubo en la vía aérea para asegurar en el paciente la posibilidad de ventilación asistida o a través de ventilación mecánica.	Categorica Nominal	Si, No

PLAN ESTADÍSTICO

Descriptivo

Se utilizarán medidas de tendencia central y dispersión: rango, media, mediana, moda, desviación estándar, proporciones o porcentajes.

Analítico (inferencial)

Las imágenes de resonancia magnética de los casos y los controles, pareados por edad y sexo, fueron revisadas por un residente de neurorradiología y por un médico neurorradiólogo con años de experiencia; posteriormente se realizaron tablas cruzadas para observar si existía asociación entre los hallazgos y la enfermedad utilizando programa informático SPSS (versión 28.0).

“Evaluación volumétrica y de imagen en pacientes convalescentes de COVID-19 con trastorno cognitivo”

Los hallazgos visuales por imagen se parearon con controles sanos por edad y sexo, posteriormente se llevó a cabo el análisis estadístico con χ^2 de Pearson para valorar el incremento del riesgo de padecer tal hallazgo en aquellos pacientes convalescentes de COVID-19, al comparar con sus controles sanos.

Las secuencias volumétricas ponderadas a T1 de los pacientes incluidos fueron sometidas a un análisis volumétrico con software free surfer (versión 7.1.1) y posteriormente comparadas con volumetrías de controles pareados por edad y sexo. Se llevó a cabo el test de Levene para la igualdad de varianzas y prueba t para la igualdad de medias utilizando el programa informático SPSS (versión 17.0). Las volumetrías y el análisis estadístico fueron realizados por un físico médico con años de experiencia.

Paquetería utilizada

Volumetría basada en voxel en software free surfer (versión 7.1.1)

Programa informático SPSS (versiones 17.0 y 28.0).

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio de tipo observacional, analítico, transversal.

Recursos humanos

#	Nombre	Funciones delegadas
1	Dr. Roger Carrillo Mezo	Médico neurorradiólogo del INNN. Experto en el tema, apoyo como revisor de imágenes e interpretación de las imágenes por RM.
2	Dra. Karina González Alonso	Recolección de los estudios de RM utilizados durante el protocolo del Dr. Arauz Góngora. Revisión e interpretación de las imágenes por RM. Creación de una base de datos en base a los hallazgos de RM.

“Evaluación volumétrica y de imagen en pacientes convalescentes de COVID-19 con trastorno cognitivo”

		Creación del protocolo de investigación, escrito de tesis y divulgación científica.
3	Dr. Oscar René Marrufo Meléndez	Físico médico con doctorado en ciencias. Realizará las volumetrías basadas en voxel y el análisis estadístico.
4	Dr . Angel Antonio Arauz Góngora	Entrega de la base de datos recolectada en su protocolo “manifestaciones neurológicas en pacientes con COVID-19 tratados en el instituto nacional de enfermedades respiratorias (INER)”
5	Dra. Mónica Rodríguez	Referencia de los pacientes convalecientes de COVID-19 del INER al área de RM INNN Recolección de datos clínicos
6	Dr. Anwar García	Referencia de los pacientes convalecientes de COVID-19 del INER al área de RM INNN Recolección de datos clínicos
7	Dra. Yanet Rodríguez	Realización de pruebas neuropsicológicas a los pacientes incluidos

Recursos materiales

Resonador SIEMENS MAGNETOM Skyra 3T.

Estación de trabajo con sistema PACS para la revisión de estudios de resonancia magnética con pantalla de grado médico.

Computadora personal para la recolección de datos, análisis estadístico y elaboración del trabajo de investigación.

Procedimiento de obtención consentimiento informado

El consentimiento fue recabado por los investigadores del INER al inicio del protocolo “manifestaciones neurológicas en pacientes con COVID-19 tratados en el instituto nacional de enfermedades respiratorias (INER)”.

“Evaluación volumétrica y de imagen en pacientes convalescentes de COVID-19 con trastorno cognitivo”

Intervención propuesta

Ninguna, ya que se trata de un estudio observacional

Métodos e instrumentos de recolección de datos

Expediente clínico INER

PACS del INNN

Manejo y procesamiento de datos

Se verterán los datos en una hoja de recolección en el software Microsoft Excel y posteriormente serán transferidos para su análisis en el software estadístico SPSS

Seguridad y reporte de eventos adversos

No aplica

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El protocolo inicial fue sometido y aceptado por el comité de ética e investigación del INNN.

FINANCIERAS

No se recibió financiamiento

CRONOGRAMA

Duración estimada:

Tres meses

Fecha de inicio tentativa:

01 de mayo de 2022

Fecha de término tentativa:

20 de julio de 2022

“Evaluación volumétrica y de imagen en pacientes convalescentes de COVID-19 con trastorno cognitivo”

	Primer bimestre	Segundo bimestre	Tercer bimestre	Cuarto bimestre	Quinto bimestre	Sexto bimestre
Elección del tema	X					
Búsqueda y selección de bibliografía	X					
Elaboración de protocolo		X				
Revisión y aprobación de protocolo		X				
Recolección de datos			X			
Concentración de datos y análisis inicial de la información			X			
Análisis estadístico			X			
Elaboración de manuscrito				X		
Divulgación científica					X	

PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

Datos demográficos

Se examinaron un total de 39 hombres y 24 mujeres con una media de edad de 56.2 años, con un intervalo entre los 23 y los 80 años de edad. **Tabla 1. Gráfica 1.**

Hallazgos visuales por imagen

El 82% (n=52) de los pacientes convalescentes de COVID-19 tuvieron gliosis/daño de sustancia blanca (**Gráfica 2**), de los cuales el 70% (n=36) mostró gliosis leve, el 15% (n=8) moderada y el otro 15% (n=8) severa. De los controles el 44% (n=28) presentaron gliosis/daño de sustancia blanca, de los cuales el 93% (n=26) gliosis leve, el 7% (n=2) gliosis moderada y 0% (n=0) gliosis severa. **Tabla 2. Gráfica 3.**

El 79% (n=50) de los pacientes convalescentes de COVID-19 presentaron pérdida de volumen, en comparación con los controles sanos en donde solo el 44% (n=28) presentaron pérdida de volumen. **Tabla 2. Gráfica 2.**

La pérdida de volumen en ambos grupos se clasificó en los tipos: cortical, subcortical y cortical-subcortical; del 79% de los pacientes con pérdida de volumen, el 56% (n=28) fue de tipo cortical, el 8% (n=4) de tipo subcortical y el 36% (n=18) de tipo cortical-subcortical; mientras que del 44% de los controles con pérdida de volumen, el 50% (n=14) fue de tipo cortical, el 14% (n=4) fue de tipo subcortical y el 35% (n=10) fue de tipo cortical-subcortical. **Gráfica 4.**

Estas, a su vez, se agruparon por regiones afectadas. El mayor número de pacientes (el 39%, n=25) mostró afección en las regiones frontal y temporal, de los cuales el 48% (n=12) mostró pérdida de volumen leve, el 32% (n=8) moderada y el 20% (n=5) severa. La siguiente región afectada fue la frontal aislada en un 38% (n=24), de los cuales el 79% (n=19) mostró pérdida de volumen leve, el 21% (n=5) moderada y 0% (n=0) severa (**Gráfica 5**); el 6%

“Evaluación volumétrica y de imagen en pacientes convalescentes de COVID-19 con trastorno cognitivo”

(n=4) mostró afección parietal aislada, de los cuales el 100% (n=4) tuvo pérdida de volumen leve. **Tabla 3. Gráfica 4.**

De los controles, el 17% mostró pérdida de volumen frontal y temporal (n=11), de los cuales el 64% (n=7) fue leve, el 36% (n=4) fue moderado y el 0% (n=0) severo; el 14% (n=9) de los controles mostró pérdida de volumen frontal aislada, de los cuales el 89% (n=8) fue leve, el 11% (n=1) fue moderada y el 0% fue severa (n=0); el 5% (n=3) fue parietal aislada, de los cuales el 100% (n=3) fue leve, el 0% moderada y el 0% severa; por último el 11% presentó pérdida de volumen temporal aislada, de los cuales el 100% (n=7) fue leve, el 0% moderada y el 0% severa. **Tabla 3. Gráfica 4.**

En el 21% (n=13) de los pacientes se identificó una zona de infarto, a diferencia del grupo control, en donde únicamente el 3% (n=2) presentó zonas de infarto. **Tabla 2. Gráfica 2.**

El 4% (n=3) de los pacientes mostró incremento de la señal del cíngulo y el 6% (n=4) mostró incremento en la señal del hipocampo; mientras que en el grupo control 0% presentó aumento de señal en cíngulo y el 4% presentó aumento de señal en hipocampos. **Tabla 2.**

Al aplicar la prueba de χ^2 de Pearson encontramos que el riesgo de pérdida de volumen cerebral, gliosis e infarto se incrementó en 16.28 ($p < 0.001$), 19.7 ($p < 0.001$) y 9.15 ($p < 0.002$) respectivamente, en los pacientes convalescentes de COVID-19, con respecto a los pacientes quienes no lo tenían. También analizamos la hiperintensidad en cíngulos e hipocampos, sin encontrar una diferencia estadísticamente significativa.

Hallazgos por volumetría basada en voxel

El análisis volumétrico mostró diferencia estadísticamente significativa en los siguientes resultados: disminución de la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales ($p=0.007$) y sustancia blanca total ($p=0.033$), en la sustancia gris de cerebelo derecho ($p=0.049$); aumento en la corteza del hemisferio cerebral derecho ($p=0.031$), sustancia blanca de ambos hemisferios cerebelosos (izquierdo $p=0.001$, derecho $p=0.000$), putamen izquierdo ($p=0.009$), accumbens izquierdo ($p=0.045$) y cuerpo calloso ($p=0.015$). **Tabla 4.**

DISCUSIÓN:

La mayoría de los pacientes incluidos fueron varones; la media de edad de la población fue de 56.2 años. **Tabla 1 y Gráfica 1.**

A diferencia de la mayoría de los estudios previos sobre hallazgos por resonancia magnética en COVID-19, en donde mencionan como hallazgos más comunes los infartos, el hallazgo por imagen más común en nuestro estudio fue la presencia de gliosis, seguido por la pérdida de volumen subjetiva y posteriormente por la presencia de infartos. Otros hallazgos menos frecuentes fueron el incremento de señal en cíngulos y en hipocampos, lo cual se podría catalogar dentro de las encefalitis y anomalías de señal mencionados en estudios previos (2,5,7,8,10).

Kremer et al reportaron como hallazgos más frecuentes la anormalidad de señal en el lóbulo temporal medial, lesiones de sustancia blanca multifocales no confluentes, lesiones hemorrágicas y microhemorragias; en comparación con nuestro estudio, en donde únicamente encontramos anormalidad de señal en el lóbulo temporal medial en 4 pacientes, mientras que las lesiones de sustancia blanca multifocales no confluentes (gliosis), fueron el hallazgo más común en nuestro estudio, seguido de la pérdida de volumen subjetiva.

“Evaluación volumétrica y de imagen en pacientes convalescentes de COVID-19 con trastorno cognitivo”

De los pacientes con pérdida de volumen subjetiva, el tipo predominante fue el cortical, seguido del tipo cortical-subcortical y por último el tipo subcortical; la región más afectada fue la frontal aislada, seguida por la frontal y temporal y en menor medida la parietal aislada.

De los pacientes con gliosis la mayoría presentaron afección leve.

Lu et al demostraron que los pacientes diagnosticados por COVID-19 de 3 a 4 meses previos al rastreo, tenían volúmenes más altos de sustancia gris bilateral en las cortezas olfativas, el hipocampo, la ínsula, el opérculo rolándico izquierdo, la circunvolución de Heschl izquierda y la circunvolución del cíngulo derecho; a diferencia de nuestro estudio, en donde el análisis volumétrico mostró disminución de la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales y de la sustancia blanca total y de la sustancia gris de cerebelo derecho (**Tabla 4**), por otro lado, mostró un aumento de volumen en la corteza del hemisferio cerebral derecho, en la sustancia blanca de ambos hemisferios cerebelosos, en el putamen izquierdo, en el accumbens izquierdo y en la porción media-anterior del cuerpo calloso (**Tabla 5**).

La pérdida de volumen en la sustancia blanca total encontrada en la volumetría, podría ser secundario a la presencia de gliosis, ya que, esta fue mayor en los pacientes convalescentes de COVID-19, a diferencia de los sujetos sanos en donde el daño de sustancia blanca visual observado fue menor; mientras que el aumento de volumen en las estructuras previamente mencionadas, puede estar dado por la persistencia del daño neurotrópico del virus en los pacientes convalescentes.

CONCLUSIONES:

Se comprobó la pérdida de volumen de la sustancia blanca en los pacientes convalescentes de COVID-19 al comparar con los sujetos sanos, así mismo se encontró un mayor daño de sustancia blanca en los pacientes enfermos.

No hubo diferencia entre el volumen de los hipocampos entre los pacientes convalescentes de COVID-19 y los sujetos sanos.

Los pacientes convalescentes de COVID-19 presentaron un aumento de volumen en la corteza del hemisferio cerebral derecho, la sustancia blanca de ambos hemisferios cerebelosos, el putamen izquierdo, el accumbens izquierdo y el cuerpo caloso, al comparar con los sujetos sanos.

El hallazgo más frecuente en la población de estudio fue la presencia de gliosis leve, seguido de pérdida de volumen cortical subjetiva en la región frontal, y posteriormente la presencia de infartos. En menor medida se encontró aumento de la señal en cíngulos y en hipocampos.

En base a nuestros resultados consideramos que es conveniente realizar estudios de resonancia magnética en pacientes convalescentes de COVID-19 para poder identificar visualmente el daño cerebral provocado.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

En acuerdo con el Artículo 63 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y al numeral 7.4.5 de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, declaro bajo protesta de decir la verdad que durante el tiempo en que me encuentre desarrollando las funciones asignadas en el protocolo de Investigación intitulado **“Evaluación volumétrica y de**

imagen en pacientes convalescentes de COVID-19 con trastorno cognitivo”

me comprometo en todo momento a actuar bajo los más estrictos principios de ética médica y profesional, para lo cual me apegaré a lo siguiente:

- En el desarrollo de mis funciones tendré acceso a información perteneciente a temas científicos y académicos, así como datos personales de los participantes, por lo que mantendré estricta confidencialidad de la información y datos generados en el proyecto de investigación.
- Cumpliré con las funciones exclusivamente en el cargo que me encuentre.
- En todo momento me conduciré con total imparcialidad y objetividad en la emisión de juicios sobre los resultados obtenidos del protocolo de investigación.
- No tengo situación de conflicto de interés real, potencial o aparente, incluyendo interés financiero, personal o familiar; así como tampoco otro tipo de relación con algún tercero que pudiera tener un interés comercial en el desarrollo, ejecución, resultados y difusión del protocolo de investigación.
- Hago constar que me conduciré por los principios generales de legalidad, honradez, lealtad, eficiencia, imparcialidad, independencia, integridad, confidencialidad y competencia técnica.
- Me comprometo que al advertir alguna situación de conflicto de interés real, potencial o aparente lo comunicaré al presidente o secretario del Comité de Ética en Investigación, presidente del Comité de Investigación y al titular de la Dirección de Investigación.
- Declaro que no estoy sujeto a ninguna influencia directa por algún fabricante, comerciante o persona moral mercantil de los procesos, productos, métodos, instalaciones, servicios y actividades a realizar en el desarrollo del protocolo de investigación.

Por la presente acepto y estoy de acuerdo con las condiciones contenidas en este documento, a sabiendas de las responsabilidades legales en las que pudiera ocurrir por un mal manejo y desempeño en la honestidad y profesionalismo en el desarrollo de mi trabajo.

Nombre y Firma de cada investigador:

Dr. Roger Antonio Carrillo Mezo

Dra. Blanca Karina González Alonso

REFERENCIAS

1. Lu Y, Li X, Geng D, Mei N, Wu PY, Huang CC, et al. Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients – An MRI-based 3-month Follow-up Study: A brief title: Cerebral Changes in COVID-19. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2020;25(2):100484. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100484>
2. Kandemirli SG, Dogan L, Sarikaya ZT, Kara S. *radiol.2020201697BN.pdf*. 2020;
3. Kremer S, Lersy F, Seze J. Brain MRI Findings in Severe COVID-19 : A Retrospective. *Radiology*. 2020;
4. Wang QQ, Davis PB, Gurney ME, Xu R. COVID-19 and dementia: Analyses of risk, disparity, and outcomes from electronic health records in the US. *Alzheimer’s Dement*. 2021;17(8):1297–306.
5. Choi Y, Lee MK. Neuroimaging findings of brain MRI and CT in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* [Internet]. 2020;133(August):109393. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.109393>
6. Goldberg MF, Goldberg MF. Response to letter to the editor, “Neuroradiologic Manifestations of COVID-19: What the Emergency Radiologist Needs to Know.” *Emerg Radiol*. 2021;28(2):439.
7. Gulko E, Oleksk ML, Gomes W, Ali S, Mehta H, Overby P, et al. MRI brain findings in 126 patients with COVID-19: Initial observations from a descriptive literature review. *Am J Neuroradiol*. 2020;41(12):2199–203.

“Evaluación volumétrica y de imagen en pacientes convalescentes de COVID-19 con trastorno cognitivo”

8. Ritchie K, Chan D, Watermeyer T. The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage? *Brain Commun.* 2020;2(2):1–5.
9. Hampshire A, Trender W, Chamberlain SR, Jolly AE, Grant JE, Patrick F, et al. EClinicalMedicine Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2021;39:101044. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101044>
10. Newcombe VFJ, Spindler LRB, Das T, Winzeck S, Allinson K, Stamatakis EA, et al. Neuroanatomical substrates of generalized brain dysfunction in COVID-19. *Intensive Care Med.* 2021;47(1):116–8.
11. Goldberg E, Podell K, Sodickson DK, Fieremans E. EClinicalMedicine The brain after COVID-19: Compensatory neurogenesis or persistent neuroinflammation? *EClinicalMedicine* [Internet]. 2021;31:100684. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100684>
12. Tovar-rivera E, López-martínez C, Becerra-laparra IK, Gómez-sandoval C, Roldán-valadez EA. Correlación entre funciones ejecutivas y volúmenes cerebrales de pacientes adultos mayores con y sin déficit cognitivo. 2012;19(3):149–55.

ANEXOS

Tabla 1. Demografía de la población en pacientes post-COVID 19 sometidos a resonancia magnética

Sexo, n	
Hombres	39
Mujeres	24
Edad, años	
Media	56.2
Rango	23-80

Tabla que muestra las características demográficas de los pacientes post-COVID 19 sometidos a resonancia magnética, n=número

“Evaluación volumétrica y de imagen en pacientes convalescentes de COVID-19 con trastorno cognitivo”

Tabla 2. Hallazgos por imagen en pacientes post-COVID 19

Gliosis, n	Casos	Controles
Leve	36	26
Moderada	8	2
Severa	8	0
Total	52	28
Pérdida de volumen	50	28
Infarto	13	2
Aumento de señal en cíngulo	3	0
Aumento de señal en hipocampo	4	3

Tabla que muestra los hallazgos por imagen en los pacientes post-COVID 19 sometidos a resonancia magnética, n=número

Tabla 3. Tipo, región afectada y severidad de la pérdida de volumen en pacientes post-COVID 19

Tipo, n	Casos	Controles
Cortical	28	14
Subcortical	4	4
Cortical y subcortical	18	10
Regiones afectadas y severidad		
Frontal y temporal		
Leve	12	7
Moderada	8	4
Severa	5	0
Frontal		
Leve	19	8
Moderada	5	1
severa	0	0
Parietal		
Leve	4	3
Moderada	0	0
Severa	0	0
Temporal		
Leve	0	7
Moderada	0	0
Severa	0	0

Tabla que muestra el tipo, las regiones afectadas y la severidad de la pérdida de volumen subjetiva en los pacientes post-COVID 19 sometidos a resonancia magnética, n=número

“Evaluación volumétrica y de imagen en pacientes convalescentes de COVID-19 con trastorno cognitivo”

Tabla 4. Pérdida de volumen según volumetría por voxel en casos vs controles

Estructura anatómica	Volumen promedio en casos (mm³)	Volumen promedio en controles (mm³)	Valor estadístico (p)
Sustancia blanca hemisferio cerebral derecho	230986.80	234476.66	0.007
Sustancia blanca hemisferio cerebral izquierdo	230336.23	237200.31	0.007
Sustancia blanca total	457545.16	457715.38	0.033
Sustancia gris cerebelo derecho	43776.06	47697.10	0.049

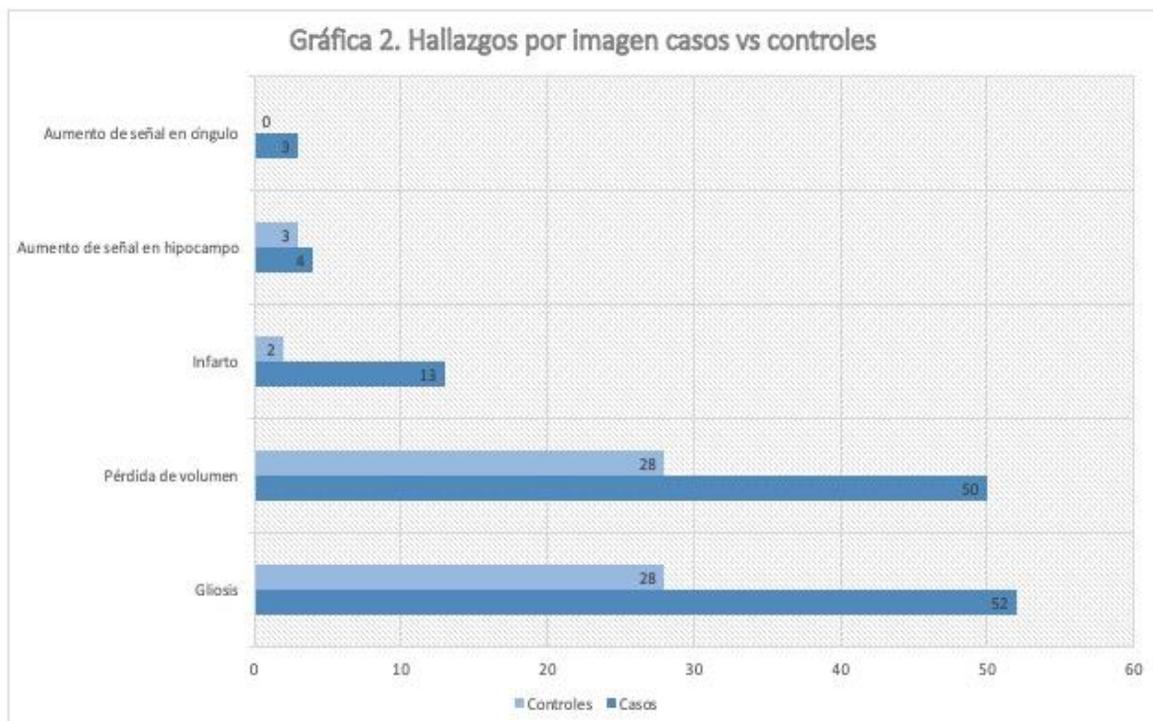
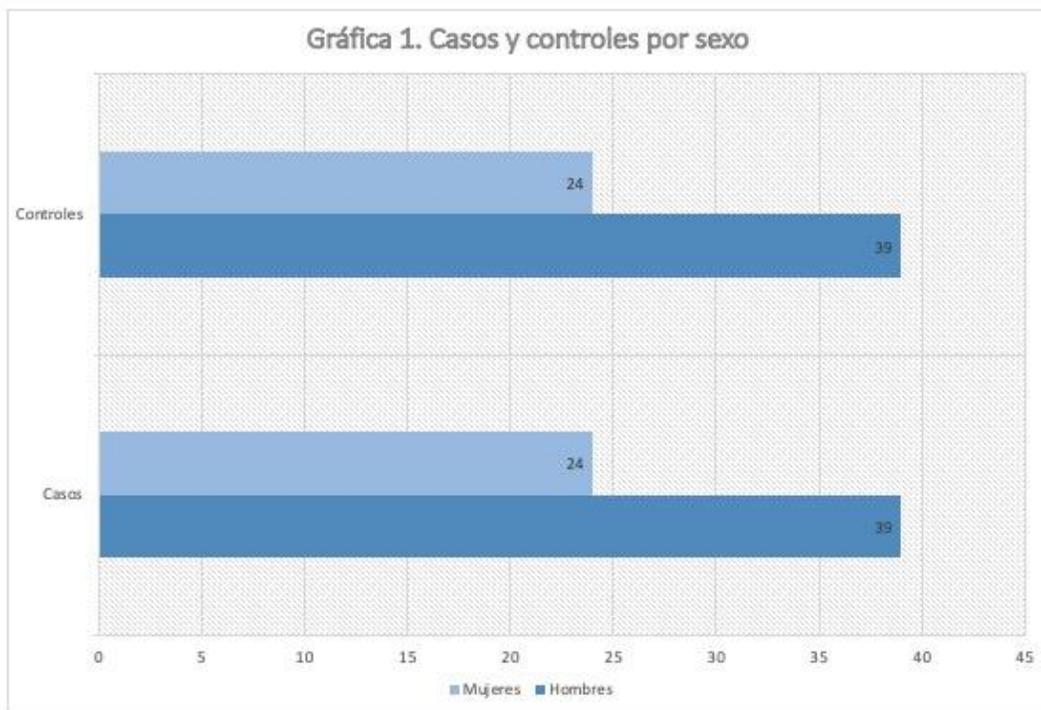
Tabla que muestra las estructuras con pérdida de volumen significativamente estadística (significancia <0.5) en los pacientes convalescentes de COVID-19, en comparación con los sujetos sanos (controles) sometidos a resonancia magnética

Tabla 5. Aumento de volumen según volumetría por voxel en casos vs controles

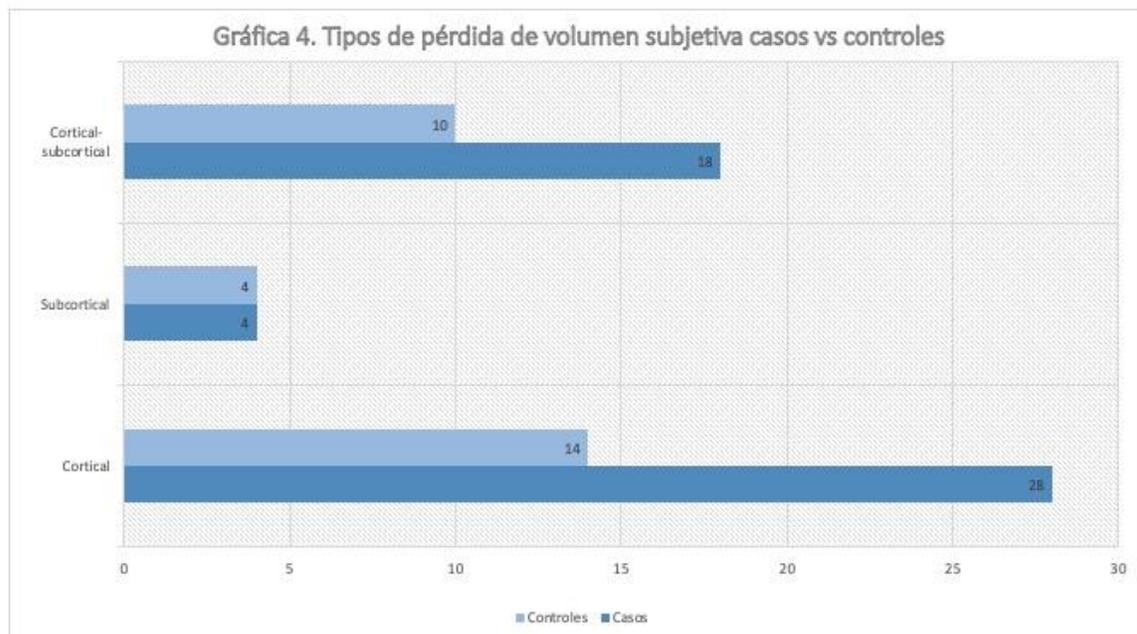
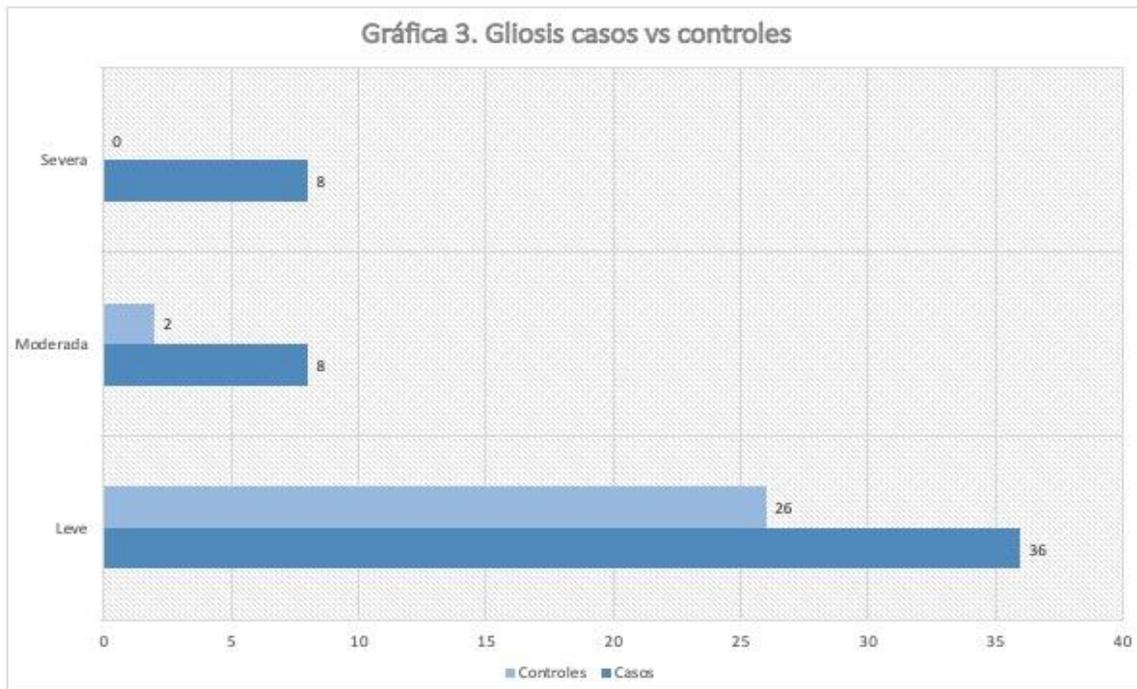
Estructura anatómica	Volumen promedio en casos (mm³)	Volumen promedio en controles (mm³)	Valor estadístico (p)
Corteza cerebral derecha	211416.59	203154.45	0.031
Sustancia blanca hemisferio cerebeloso izquierdo	15603.37	14045.66	0.001
Sustancia blanca hemisferio cerebeloso izquierdo	13896.19	13066.65	0.000
Putamen izquierdo	4553.41	4376.35	0.009
Accumbens izquierdo	439.71	413.49	0.045
Cuerpo calloso medio-anterior	695.23	532.98	0.015

Tabla que muestra las estructuras con aumento de volumen significativamente estadístico (significancia <0.5) en los pacientes convalescentes de COVID-19, al comparar con los sujetos sanos (controles) sometidos a resonancia magnética

“Evaluación volumétrica y de imagen en pacientes convalécetes de COVID-19 con trastorno cognitivo”



“Evaluación volumétrica y de imagen en pacientes convalcientes de COVID-19 con trastorno cognitivo”



“Evaluación volumétrica y de imagen en pacientes convalescentes de COVID-19 con trastorno cognitivo”

